

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

N°

779

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(*Mention MÉDECINE*)

PAR

ISRAËL MAYER KOPEL

né le 17 février 1908
à Staszow (Pologne)

**Traitement des infections superficielles
des membres par les bains de chlorhydrate
de diamino-méthylacridine**

Président : M. GOUGEROT, Professeur,

JACQUES HAUMONT
IMPRIMEUR-ÉDITEUR
14, Rue de l'Armorique
PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention MÉDECINE)

PAR

ISRAËL MAYER KOPEL

né le 13 juin 1911
à Staszow (Pologne)

**Traitement des infections superficielles
des membres par les bains de chlorhydrate
de diamino-méthylacridine**

Président : M. GOUGEROT, Professeur.

JACQUES HAUMONT
IMPRIMEUR-ÉDITEUR
14, Rue de l'Armorique
PARIS

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	Rouvière.
Physiologie	Léon Binet.
Physique médicale	Strohl.
Chimie médicale	Polonovski.
Bactériologie	Robert Debré.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	Brumpt.
Pathologie et thérapeutique générale	Baudouin.
Pathologie médicale	Abrami.
Pathologie chirurgicale	Chevassu.
Anatomie pathologique	Roussy.
Histologie	Champy.
Pharmacologie et matière médicale	Tiffeneau.
Thérapeutique	Harvier.
Hygiène et médecine préventive	Tanon.
Médecine légale	Balthazard.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	Laignel-Lavastine.
Pathologie expérimentale et comparée	Fiessinger.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice Villaret.
Clinique médicale	Loeper.
	Carnot.
	Clerc.
	Marcel Labbé.
Hygiène et clinique de la première enfance	Lereboullet.
Clinique des maladies des enfants	Nobécourt.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.....	H. Claude.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	Gougerot.
Clinique des maladies du système nerveux	Guillain.
Clinique des maladies infectieuses	Lemierre.
	Cunéo.
• Clinique chirurgicale	Gosset.
	Grégoire.
	Lenormant.
Clinique ophtalmologique	Terrien.
Clinique urologique	Marion.
Clinique d'accouchements	Brindeau.
	Couvelaire.
	Jeannin.
Clinique gynécologique	Moequot.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	Ombredanne.
Clinique thérapeutique médicale	Rathery.
Clinique oto-rhino-laryngologique	Lemaitre.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre Duval.
Clinique propédeutique	Sergent.
Clinique de la Tuberculose	Bezançon.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	Mathieu.
Clinique cardiologie	Laubry.
Professeurs sans chaire	Hovelacque.
	Mulon.
	Olivier.
	Verrill.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.		MM.	
Ameline	Pathologie chirurgicale.	Lantuéjoul ...	Obstétrique.
Bariéty	Pathologie médicale.	Laroche (Guy)	Pathologie médicale.
Bénard (Henri)	Pathologie médicale.	Lelong	Pathologie médicale.
Bernard (Etienne).	Pathologie médicale.	Lemaire	Pathologie expérimentale.
Besançon (Justin).	Hydrologie.	Leveuf	Pathologie chirurgicale.
Boulin	Pathologie médicale.	M ^{lle} J. Lévy ...	Pharmacologie.
Bulliard	Histologie.	Lévy-Valensi ..	Neurologie et Psychiatrie.
Cathala	Pathologie médicale.	Ménégaux	Pathologie chirurgicale.
Chevallier	Pathologie médicale.	Mollaret	Pathologie médicale.
Coste	Pathologie médicale.	Moreau	Pathologie médicale.
Dognon	Physique.	Moulonguei ...	Pathologie chirurgicale.
Fey	Urologie.	Mouquin	Pathologie médicale.
Funck	Pathologie chirurgicale.	Oberling	Anatomie pathologique.
Galliard	Parasitologie.	Petit-Dutaillis .	Pathologie chirurgicale.
Gastinel	Bactériologie.	Piédelièvre ...	Médecine légale.
De Gaudart d'Allaines ..	Pathologie chirurgicale.	Portes	Obstétrique.
Gayet	Physiologie.	Renard	Ophthalmologie.
De Gennes ...	Pathologie médicale.	Richet	Physiologie.
Giroud	Histologie.	Sannié	Chimie biologique.
Haguenau	Pathologie médicale.	Sénèque	Pathologie chirurgicale.
Halphen	Oto-rhino-laryngologie.	Troisier	Pathologie expérimentale.
Hazard	Pharmacologie.	Turpin	Pathologie médicale
Huguenin ..	Anatomie pathologique.	Vignes	Obstétrique.
Joannon	Hygiène.	Wilmoth ...	Pathologie chirurgicale.
Lacomme	Obstétrique.		

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.		MM.	
Alglave	Pathologie chirurgicale.	Lardennois ...	Pathologie chirurgicale.
Busquet	Pharmacologie.	Leroux	Anatomie pathologique.
Chailley-Bert ..	Physiologie.	Neveu-Lemaire.	Parasitologie.
Guéniot	Obstétrique.	Philibert	Bactériologie.
		Vaudescal	Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.

MM.		MM.
Alajouanine ..		Basset
Aubertin		Brocq
Brulé		Cadenat
Chabrol		Gatellier Clinique
Chiray	Clinique	Heitz-Boyer . . . chirurgicale
Donzelot	médicale.	Moure
Duvoir		Quenu
Lian		Schwartz
Pasteur-Vallery-		Velter
Radot		
Sézary		

MM.	
Ecalle	} Clinique obstétricale.
Le Lorier	
Lévy-Solal	
Metzger	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
Chailley-Bert, agrégé ...	Education physique.
Ledoux-Lebard	Radiologie clinique.
Philibert, agrégé	Microbiologie.
Ruppe	Stomatologie.
Weil-Hallé	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE ET A MA MERE

Faible témoignage de ma profonde affection et de ma reconnaissance pour tout ce qu'ils ont fait pour moi.

A MA FEMME BIEN-AIMEE

Qui était pour moi une compagne fidèle, faible témoignage de son dévouement.

A MES DEUX SOEURS ET A MON BEAU-FRERE

A LA MEMOIRE DE MON ONCLE SZYMON KAJZER

A MA TANTE CHANAH KAJZER

A M. ET M^{me} LEIVANT

A M. ET M^{me} SOKOLOWSKY

A MES CAMARADES BEER PASSENSTEIN

ET WLADYSLAW KIRCHENCWEIG
de l'Ecole d'Agriculture à Czestochowa.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

M. LE PROFESSEUR GOUGEROT

Professeur de Clinique
de maladies cutanées et syphilitiques.

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis.

Président de la Société Française de Prophylaxie
sanitaire et morale.

*Qui nous a fait le grand honneur d'ac-
cepter la présidence de cette thèse, témoi-
gnage de notre hommage respectueux.*

A M. LE DOCTEUR PAUL CHEVALLIER

Agrégé.

Chevalier de la Légion d'Honneur.

Médecin de l'Hôpital Cochin.

*Qui nous a inspiré cette thèse et guidé de
ses conseils précieux dans sa préparation,
avec notre reconnaissance profonde.*

A MES MAITRES DE REIMS

A MES MAITRES DES HOPITAUX
ET DE LA FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

INTRODUCTION

Depuis sept ans déjà, notre Maître, M. le Professeur Paul CHEVALLIER traite couramment dans son service de l'Hôpital Cochin les infections superficielles des membres, par les bains de chlorhydrate de diamino-méthylacridine.

En effet, ces corps appartenant au groupe des matières colorantes antiseptiques, ont des propriétés antiseptiques chimiothérapiques, d'action bactéricide élevée, et un pouvoir de diffusion très marqué.

C'est grâce à ces propriétés précitées que ces corps ont été introduits dans la thérapeutique en France comme à l'étranger.

Ils ont trouvé leurs principales indications dans le traitement de dermatoses parasitaires, de la blennorragie, et par voie intraveineuse dans toutes les affections septiques : encéphalite, méningite, fièvre puerpérale, psoriasis, pour sensibiliser la peau aux rayons ultra-violets).¹ Egalement dans les infections au bacille de Bang, et surtout ils se sont montrés particulièrement efficaces contre les trypanosomes, d'où le nom de « trypaflavine », propriété qui, selon

H.-C. BROWNING, tient à la présence du radical mythyl lié à l'azote.

Il faut remonter vers la fin de la grande Guerre, pour voir ces corps introduits dans la thérapeutique, comme antiseptiques externes.

On a employé la solution trypaflavine au millième pour le lavage des plaies infectées, et elle s'est montrée de beaucoup plus antiseptique que le phénol, le sublimé, la chloramine T., etc...

Cette propriété paraît même plus marquée en présence de sérum sanguin qu'en présence de l'eau.

La méthode de traitement des infections superficielles des membres, dans les bains de trypaflavine a été préconisée et introduite dans la pratique par notre Maître, M. le Professeur Paul CHEVALLIER.

Un très grand nombre de malades a été guéri, en un laps de temps très court.

Nous avons eu de résultats si remarquables de cette méthode si simple, que nous avons demandé la permission de la faire connaître.

CHAPITRE PREMIER

LA TRYP AFLAVINE

Etude chimique. Description

Ce corps appartient, comme le Rivanol, au groupe des matières colorantes antiseptiques dérivées de l'acridine ou diphénolpyridine $C_{16}H_4C_3H_3A_3C_6H_4$.

La préparation de la trypaflavine a été réalisée en Allemagne par BENDA, à la suite des recherches d'EHRlich sur les trypanosomes. BROWNING, élève d'EHRlich, découvrit l'action bactéricide de la trypaflavine et l'appliqua en thérapeutique pour l'antisepsie buccale.

Le champ de ses indications s'est, depuis, considérablement étendu.

Elle se présente sous forme d'une poudre de couleur brun-roux, inodore, de saveur amère, qui possède une grande solubilité.

Les solutions de trypaflavine étendues, s'altèrent à la lumière (les conserver en flacons bruns), mais elles peuvent être soumises à l'ébullition sans danger de décomposition, ou chauffées à l'autoclave jusqu'à 120° .

Les solutions concentrées se conservent longtemps; les

solutions stériles en ampoules scellées de verre brun se conservent indéfiniment, ouvertes elles s'altèrent vite.

Propriétés thérapeutiques

Antiseptique chimiothérapique, d'une action bactéricide très énergique, utilisable dans l'organisme comme pour les emplois externes, la trypaflavine est particulièrement indiquée dans la maladie du sommeil (trypanosome), blennorragie, urétrites, et dans les infections au bacille de Bang.

Vis-à-vis du staphylocoque doré, elle est 800 fois plus puissante que l'acide phénique, 20 fois plus que le sublimé.

Vis-à-vis du gonocoque, son pouvoir inhibiteur est comparablement plus élevé que celui du protargol. La présence du sérum sanguin augmente son pouvoir bactéricide, ce qui la différencie des anciens antiseptiques tels le phénol et le bichlorure de mercure, qui le voient augmenter plutôt en présence d'eau.

Les solutions diluées ne précipitent pas au contact de la solution salée physiologique ni d'une solution de citrate de Na à 5 p. 1000, mais elles sont incompatibles avec celle du sublimé, du phénol, avec la liqueur de Dakin et les autres antiseptiques chlorés. Elles sont relativement peu toxiques pour les leucocytes et les tissus vivants.

La trypaflavine, même en solutions très diluées, exerce une action inhibitrice sur la prolifération des protozoaires et des autres microbes comme le staphylocoque doré, le streptocoque, gonocoque, etc.

Son pouvoir bactéricide et antiseptique est particulièrement marqué vis-à-vis des divers germes d'infection des plaies. Les expériences de KOLLE, RITZ et SCHLOSSBERGER

ont démontré que la trypaflavine a une action non seulement sur les microbes, mais encore sur les spores in vitro. Les spores de la gangrène gazeuse, malgré leur résistance, sont détruites à une concentration de 1 : 50,000.

H. BRAUN et ses collaborateurs ont démontré, en outre, que la trypaflavine exerce une action inhibitrice extraordinaire vis-à-vis des streptocoques (1 : 500,000), des bacilles diphtériques (1 : 1.000.000 et des bacilles de Shiga (1 : 500,000).

D'après leurs essais cliniques, ils recommandent notamment l'emploi de la trypaflavine dans le traitement des empyèmes pleureux à stréptocoques et dans l'érysipèle.

NEUFELD, SCHIEMANN et BAUMGARTER, dans leur travail intitulé « Sur l'action chimio-thérapique de quelques colorants », ont établi quantitativement les concentrations capables d'agir très efficacement contre le développement de divers germes.

Les cultures sont tuées, en 24 heures, par les concentrations suivantes :

Gonocoques et méningocoques : 1 : 300.000 — 1 : 30.000.000;

Choléra : 1 : 300.000 — 1 : 1.000.000;

Pneumocoques et streptocoques : 1 : 200.000;

Micrococcus melitensis, diphtérie, bacilles de Shiga, charbon : 1 : 100.000 — 1 : 300.000;

Staphylocoques : 1 : 10.000 — 1 : 100.000;

Bacilles dysentériques : 1 : 30.000;

Bacilles paratyphiques moins de 1 : 15.000.

Grâce à son pouvoir antimicrobien, la trypaflavine est

encore employée pour la stérilisation de la lymphe vaccinale et pour la conservation des échantillons de sang (REICHERT). SCHNABEL et KASARNOWSKY attribuent à la trypaflavine le pouvoir de tuer les cultures de streptocoques in vivo et in vitro.

La trypaflavine possède un pouvoir de diffusion élevé, supérieur à celui du bleu de méthylène.

L'élimination de cette substance, introduite dans l'organisme par la bouche ou la voie sanguine, se produit par les reins, l'expectoration et la bile.

Injectée par la voie rachidienne, elle se retrouve également en quantité appréciable dans le liquide céphalo-rachidien des malades atteints de méningite.

On peut très facilement déceler la présence de trypaflavine dans les urines et la bile, par la diazo-réaction, au moyen de quelques gouttes de solution normale de nitrite de soude et d'acide chlorhydrique normal, qui donnent une coloration violette. Cette réaction est encore positive avec une solution de 1 : 1.000.000.

L'action de la trypaflavine qui se manifeste très rapidement, se caractérise par les traits suivants : les bords des plaies pâlisent, les portions sphacelées s'éliminent, des granulations fraîches apparaissent, les bords de la plaie se nettoient rapidement, la sécrétion diminue, l'épidermisation est accélérée; en résumé, elle détermine une désinfection entière des plaies sans altérer les tissus sains. Le fait que cette substance ne s'attaque pas aux tissus environnant des surfaces infectées est très important : cela permet de circonscrire rapidement le foyer d'infection et la guérison elle-même se trouve considérablement accélérée.

Les observations des malades traités et guéris dans un

laps de temps très court confirment ce que nous venons de dire.

Un phénomène particulièrement frappant est la diminution très marquée des sécrétions muqueuses sous l'influence de ce traitement.

Il y a lieu d'insister tout spécialement sur la stimulation du processus de bourgeonnement au niveau de la plaie ainsi que sur l'absence de toute action capable d'entraver le processus défensif naturel des tissus.

La trypaflavine est sensible à la lumière (c'est pourquoi on les conserve en flacons ou ampoules bruns, pour éviter son altération, car sous l'influence des radiations solaires directes, les solutions étendues subissent une décomposition.

La trypaflavine se comporte, à un haut degré, comme une substance photosensibilisatrice, et les malades ayant reçu des injections intra-veineuses de cette substance ne doivent pas être exposés à la lumière solaire directe après l'injection. Il peut se produire, dans ces cas, des érythèmes solaires pouvant aller jusqu'à la vésiculation.

L'administration de petites doses de résorcine par la bouche (0 gr. 25) peut empêcher l'action de la lumière.

Outre son action bactéricide extrêmement énergique, la trypaflavine possède encore d'autres propriétés qui en font un agent thérapeutique des plus précieux.

Ses avantages sont les suivants :

Un pouvoir de diffusion marqué, qui permet une action antiseptique en profondeur; l'absence de pouvoir irritant de la solution au millième sur les tissus vivants (conjonctives, muqueuse, buccale, vésicale et urétrale; l'absence absolue de tout phénomène toxique, même avec l'emploi

de solutions concentrées, et de manifestations d'idiosyncrasie, telles qu'on en observe fréquemment avec les préparations d'iode, et, enfin, caractère qui n'est pas le moins appréciable, la stimulation des processus de bourgeonnement.

En face de ces avantages, le seul inconvénient d'être photosensibilisateur ne saurait contraindre son application, surtout qu'on a un moyen prophylactique permettant d'y remédier; en effet, un ou 2 cachets de résorcine de 25 cent. suffisent, comme nous l'avons déjà indiqué, d'empêcher l'action solaire. (JAUSION.)

En chirurgie, dermatologie, stomatologie, laryngologie, la trypaflavine a donné de bons résultats en lavages, pommades, badigeonnages et gargarismes.

On n'a jamais observé de phénomènes toxiques.

De même les endocardites, encéphalites et rhumatismes blennorragiques ont été très améliorés par les injections intra-veineuses de trypaflavine.

Posologie et présentations

I. En injection intraveineuse.

5 à 20 cc. d'une solution à 0,5 ou 2 %.

II. Usage externe.

a) Poudre à 5 %;

b) Pommade à 2 %.

III Pour lavement et pansement.

Solutions à 1 0/00.

Ne jamais injecter par voie intramusculaire ou sous-cutanée.

La trypaflavine se présente sous forme de :

a) Comprimés de 0 gr. 10;

b) Ampoules de 5 à 10 cc. d'une solution à 0,5 %, 1 %

Les solutions de trypaflavine les plus couramment employées sont les suivantes :

à 1 pour 1.000,	en injonction uréthrale;
à 1 pour 8.000	} employées successivement pour les grands lavages.
à 1 pour 6.000	
à 1 pour 4.000	

Des solutions plus concentrées ont été appliquées en Amérique. On y pratiquait des injections intra-veineuses, dans certaines endocardites et encephalites léthargiques pendant 10 jours, quotidiennement de 5 à 10 cc. d'une solution à 0 gr. 10 %.

De même le Dr DRUDIN (thèse Paris 1927) avait conseillé des I. V. avec une solution au 1/100 et 1/50.

Nota. La trypaflavine s'altère à l'air. Employer des solutions fraîches.

et 2 %, c'est-à-dire qu'il y a juste 0,05, 0,01 et 0,02 par centimètre cube.

En résumé, on voit que ces matières colorantes trouvent des applications très nombreuses, et très utiles, dans la thérapeutique externe et interne.

Grâce à leurs propriétés remarquables d'antiseptiques externes ils nous ont rendu de très nombreux services dans le traitement des infections superficielles. Depuis qu'on les emploie dans le service on avait toujours des succès et jamais d'échec; tout au plus, on était obligé, dans les infections particulièrement tenaces, après un premier temps de traitement à la trypaflavine de la remplacer ensuite par le goudron ou ichtyol.

CHAPITRE II

LE TITRE DE LA SOLUTION UTILE POUR LES INFECTIONS SUPERFICIELLES

Nous décrirons dans ce chapitre la façon dont on établit les solutions utiles dans le service de M. le Professeur Paul Chevallier, à l'Hôpital Cochin.

On appréciera le procédé très simple et très rapide de cette opération, qui ne nécessite point une installation spéciale, ni une personne spécialement qualifiée.

Une infirmière du service peut être chargée de mettre au point cette solution.

Le matériel nécessaire est le suivant :

a) Une cuvette émaillée d'une capacité de 2 à 3 litres environ pour un bain des mains.

Elle sera remplacée par un seau de capacité supérieure évidemment, pour un bain des jambes;

b) Une baguette de verre;

c) Une ampoule de chlorhydrate de diaminométhylacridine à 1 % qu'on ouvrira au moment d'emploi;

d) De l'alcool à 90°;

e) De l'eau bouillie et refroidie à 38° en quantité variable, suivant les besoins.

Ceci fait, on a soin de flamber à l'alcool le récipient qu'on se propose d'employer, ainsi que la baguette en verre.

Ensuite, on met dans le récipient ainsi flambé une quantité d'eau suffisante pour notre opération.

Supposons qu'il s'agisse d'un bain des mains, on mettra alors 1 litre et demi d'eau bouillie et refroidie à 38°.

On ouvre ensuite l'ampoule contenant une solution de chlorhydrate de diaminométhylacridine à 1 % et on verse une goutte dans la cuvette.

Les deux liquides en présence n'ont que trop de tendance à se mélanger; cependant, pour le hâter, on a soin d'agiter le liquide avec la baguette préalablement flambée.

Ainsi, d'une manière générale, on mettra une goutte de la solution de chlorhydrate de diaminométhylacridine à 1 % pour chaque litre et demi d'eau.

Pour les suppurations étendues en profondeur, on mettra une quantité double de gouttes (deux gouttes pour un litre et demi d'eau) pour la même quantité d'eau.

D'après ce qu'il a été dit, on voit la manière très simple dont on peut pratiquement préparer la solution voulue.

Il s'agit maintenant d'établir à quel titre chimique correspond cette solution.

On sait que le nombre de gouttes mesuré au compte-goutte officinal est de XX pour 1 gramme d'eau distillée.

Etant donné que notre substance est en solution aqueuse, on peut dire qu'à chaque gramme, correspondent XX gouttes de chlorhydrate de diamino-méthylacridine.

D'autre part, on met 1 goutte de chlorhydrate de diamino-méthylacridine à 1 % pour chaque litre et demi d'eau.

Donc, on peut le représenter schématiquement de la ma-

nière suivante : soit une solution de chlorhydrate de diamino-méthylacridine à 1 %.

1 gramme de cette solution contient 1 centigramme de chlorhydrate de diamino-méthylacridine, donc un demi-milligramme par goutte.

Pour 1 centigramme de chlorhydrate de diamino-méthylacridine, il y a 1.500 grammes d'eau — soit 150.000 centigrammes d'eau.

Et puisque nous n'avons pris qu'une goutte de la solution à 1 %, soit 1/20 d'un gramme, soit 1/20 d'un centigramme — donc, on aura :

$$150.000 \times 20$$
$$1 \text{ pour } \frac{\quad}{4} = 3.000.000.$$

soit une concentration égale à 1 pour 3.000.000.

Cette solution à 1/3.000.000, si diluée, donne cependant une teinte jaune au contenu de la cuvette, elle colore également les paumes des mains et les pansements en jaune.

On peut se servir aussi de pastilles de chlorhydrate de diamino-méthylacridine qui sont dosées à 0,003 milligrammes.

Donc, une pastille correspond à 6 gouttes de chlorhydrate de diamino-méthylacridine à 1 %.

On prendra une pastille pour 7 litres d'eau.

CHAPITRE III

LA TECHNIQUE DU BAIN

Plusieurs choses ont été déjà envisagées dans le chapitre précédent, mais pour la clarté de celui-ci, qu'il nous soit permis de rappeler certaines notions.

D'abord le choix du récipient qui nous doit servir pour le bain dépendra évidemment du siège et de l'étendue de la lésion (quant à l'importance de la lésion, il a été déjà dit que la concentration de la solution sera doublée pour les infections plus étendues en profondeur).

La lésion siège-t-elle sur les mains, coudes ou plantes des pieds, on choisira une cuvette émaillée.

Si, au contraire, elle siège sur les jambes, s'étendant plus ou moins haut, on prendra plutôt un seau.

De telle sorte que toute l'étendue de la lésion pourra largement baigner dans la solution et en restera en contact permanent pendant toute la durée du bain.

Cette durée sera de 30 minutes pour chaque bain et on le répétera généralement deux fois par jour, tous les jours, jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de suppuration.

Il est évident que, si on a affaire aux suppurations d'une étendue relativement restreinte et localisées aux parties

périphériques des extrémités, la pratique de bain dans les récipients précités est très simple, mais la chose est autrement compliquée si, au contraire, on se trouve en présence de lésions occupant de larges surfaces cutanées et localisées à des régions du corps (par exemple : tronc, abdomen, lombes) qui ne peuvent être trempées dans un récipient de dimensions relativement petites.

Dans ce cas-là, l'idéal serait de faire plonger tout le corps du malade dans une baignoire; mais malheureusement on ne dispose pas actuellement, dans le service, d'une telle installation.

Si la lésion est localisée aux plis inguinaux ou à la région sacro-périnéale, on peut, à la rigueur, se contenter d'un bain de siège; mais si elle est localisée, par exemple, à l'épaule ou aux cuisses, on se trouve alors dans l'impossibilité de faire un bain : est-ce à dire qu'il faut renoncer au traitement? Nullement, parce que, dans ce cas-là, on a recours à des compresses humides imbibées du liquide de notre solution, qu'on applique soigneusement et on les maintient aux surfaces infectées pour ne les changer que deux fois par jour. Ainsi, comme on le voit, la pratique du bain, quoique jouissant d'une plus grande simplicité, et dont les résultats sont sûrement meilleurs, n'est nullement indispensable et si, pour une cause ou pour une autre, on ne peut pas les faire, on peut alors les suppléer sans inconvénient par les compresses.

CHAPITRE IV

PRINCIPALES INDICATIONS

Le pouvoir antiseptique et bactéricide de trypaflavine étant démontré, le titre de la solution utile établi, il nous reste maintenant à citer quelques exemples d'infections superficielles, où il sera particulièrement opportun d'appliquer notre traitement.

Sans entrer dans les détails de leur étiologie, pathogénie, ainsi que dans leur propre description, nous pouvons affirmer, et nous apportons comme preuve quelques observations, qu'il nous sera permis de citer dans les chapitres suivants, que le traitement qu'on applique depuis sept ans déjà dans le service de notre maître, M. le Professeur Paul CHEVALLIER, est d'une innocuité absolue et d'une efficacité très remarquable.

Certains malades étaient complètement et uniquement guéris, rien qu'avec ce traitement; d'autres se voient le compléter par d'autres remèdes.

Il est possible que des nombreuses autres infections superficielles seraient améliorées, sinon guéries par les bains de trypaflavine; cependant, ici, nous nous contenterons de ne citer que ces quelques indications principales, à savoir :

I. — AUX MEMBRES SUPÉRIEURS.

Les larges surfaces suintantes des jambes.

1) *Eczéma*. — C'est une dermatose inflammatoire, caractérisée : par la rougeur congestive, par une transsudation œdémateuse dermique et surtout par des vésicules épidermiques petites de 0,1 à 12 millimètres fermées ou ouvertes formant alors des « puits eczémateux », qui suintent une servosité citrine, poisseuse, empesant le linge et se concrétant en croûtes. Enfin, par une desquamation de l'épiderme consécutive au stade vésiculeux ou simultanée.

A ce stade, il s'agit d'une réaction inflammatoire aseptique, caractérisée par la rougeur, chaleur, tuméfaction et douleur, mais très souvent on voit (surtout au moment où les vésicules ouvertes forment des « puits eczémateux ») les plaques suintantes s'infecter secondairement, généralement par les saprophytes cutanés staphylo et streptocoques.

Le traitement de ces eczémas associés consistait en l'emploi des antiseptiques; mais maintenant, étant donné les preuves qu'elle a faites, la chlorhydrate de diamino-méthylacridine est uniquement employée dans le service.

2) Les dermites constituent une seconde indication pour les bains de trypaflavine. Ces lésions qui ont, très souvent, une tendance à s'infecter secondairement, sont provoquées soit par les agents physiques, soit par les agents chimiques.

3) Les ulcères de jambes, surtout à la suite de varices. Les bains de trypaflavine constituent ici le premier temps de traitement faisant place dans un deuxième temps à une botte à la colle d'Unna, et nous en citons une observation dans le chapitre suivant.

4) L'impétigo en petits éléments qui est une infection streptococcique, apparaît d'abord sous forme d'une tache erythémateuse, qui se transforme en bulle claire, se rompt rapidement laissant écouler du sérum ambré en abondance.

Bientôt la sérosité se concrète, et l'on voit apparaître des croûtes disséminées ressemblant à des gouttes de colle concrétées de 3 à 13 millimètres de diamètre.

5) Les dyshidroses et mycoses infectées.

La première est une dermatose bulleuse, caractérisée par des grosses vésicules, à sommet aplati, transparentes, résistantes, sans tendance spontanée à la rupture, à localisation bien caractéristique, entre les doigts et au pied.

Elle succède le plus souvent à l'irritation solaire.

La mycose est une infection due à des champignons parasitaires.

6) Plaies infectées des pieds et des jambes, revêtant plusieurs types et à des degrés variables, à savoir :

a) des petites ulcérations;

b) des ulcérations profondes très superficielles;

c) des larges plaies superficielles.

Ces plaies traînantes plus ou moins infectées sont très améliorées par la trypaflavine

II. — AUX MEMBRES SUPÉRIEURS

Ici encore on retrouve les infections que nous venons d'énumérer; elles revêtent aux membres supérieurs les mêmes caractères qu'aux membres inférieurs et que nous connaissons déjà.

Ces lésions par exemples, les eczémas, les dermites et les dyshidroses infectés, seront également traité aux bains de trypaflavine

En dehors de ces indications, pour le traitement des

injections superficielles des membres où le chlorhydrate de diamino-méthyl-acridine est appliqué en bain; il trouve encore des nombreuses autres applications dans la thérapeutiques et nous essayeons de les passer rapidement en revue.

En dermatologie.

Pamphigus : alcool à la trypaflavine à 1 %;

Eczémas : solutions de trypaflavine de 0,5 : 100 à 1 : 1.000;

Pyodermites à cocci : pâte au cinabre et à la trypaflavine

Impétigo : pâte de zinc à la trypaflavine

Sycosis : poudre de trypaflavine à 5 % pour saupoudrage. — Pâte au cinabre et à la trypaflavine à 2 %;

Trychophytie : alcool à la trypaflavine

Chancres mou : solution de trypaflavine de 1 : 500 — 1 : 1.000.

Ulcère variqueux de la jambe :

Pommade de trypaflavine à 1 %. — Poudre de trypaflavine à 5 %. — Colle de zinc à la trypaflavine à 1 %.

Erythrodermie exfoliative : injections intra-veineuses de 0 gr. 20 à 0 gr. 40, à doses lentement croissantes, à 2 jours d'intervalle.

Urticaire chronique : injections intra-veineuses de 5 cc. de trypaflavine à 0,5 %, 2 à 4 fois, à plusieurs jours d'intervalle.

En chirurgie :

Surfaces infectées par : plaies par coup de feu, fractures, plaies d'amputation, plaies articulaires, phlegmons gazeux, panaris, phlegmons des gaines tendineuses, ulcères de jambe suppurés, lymphangites et adénites, prophylaxie de la péritonite dans les opérations sur l'abdomen. Mode

da'pplication : lavages ou pansements humides avec une solution de trypaflavine de 1 : 1.000 à 1 : 500.

Gaze à la trypaflavine en pansement et en tampon
Pommade à la trypaflavine à 1 ou 2 %. Poudre de trypaflavine à 5 % pour saupoudrage à sec.

La solution de trypaflavine à 1 % a donné des résultats remarquables en chirurgie abdominale et peut, sans inconvénients, être versée dans la cavité péritonéale.

En médecine :

Dans les arthrites infectieuses, polyarthrites, arthrites septiques et rhumatisme articulaire aigu, on fait 2 à 4 injections de 10 à 20 cc. d'une solution à 1/2 %.

Cela suffit en général calmer la douleur et pour diminuer la fièvre et la tuméfaction.

Grippe, pneumonie grippale, pyelonephrite cystite. Pour les adultes, on injecte 5 à 10 cc. d'une solution à 2 %. Pour les enfants, on fait 5 cc. à 1/2 %.

Encéphalie létargique ou épidermique : on fait une injection quotidienne de 10 cc. d'une solution à 1/2 %, qu'on continue jusqu'à l'apyrexie et à la disparition des symptômes graves.

Endocardite lente : on commence par injecter 10 cc. de la solution de trypaflavine à 2 % et on augmente la dose tous les 2 jours, suivant le cas, de 10 cc., jusqu'à la dose de 30 cc. à 2 %.

La dose optimale est de 0 gr. 01 par kilogramme de poids.

Affections des voies biliaires. — La trypaflavine étant excrétée par les voies biliaires, peut, en injection intra-vei-

neuses de 20 cc. à 1/2 %, rendre service dans leur désinfection.

De même dans les méningites, la trypaflavine est retrouvée dans le liquide céphalo-rachidien et cela a incité à utiliser cette substance dans ces affections. On fera des doses élevées de 30 à 60 cc. à 1/2 % tous les jours.

Dans les septicémies et injections puerpérales, on fera 10 cc. à 2 %, que l'on peut augmenter par 5 cc. jusqu'à 30 centimètres cubes.

Une place spéciale est réservée à la trypaflavine dans le traitement de la blennorragie.

I. *Traitement local.* — Lavages avec une solution de 1 : 4.000, légèrement chauffés. Préventivement, on peut faire une instillation uréthrale d'une solution à 1 0/00.

II. *En intra-veineuses*, c'est le savant français JANSION qui l'a récemment préconisé. On fait des injections strictement dans la veine, à la dose de 5 cc. à 2%, 3 fois par semaine ou quotidiennement 2 à 3 cc. à 1/2 %. L'injection doit être lente.

En gynécologie : dans les pyelites gravidiques, avortement septique, infection puerpérale. Localement, on emploie des solutions à 1 %; en intra-veineuses, des doses de 5 cc. à 2 %. Dans les avortements, outre le curetage utérin, on peut faire préventivement 5 cc. à 1/2 %.

En ophtalmologie : conjonctivites blennorragiques.

En oto-rhino-laryngologie.

Dans la pyorrhée alvéolaire, stomatite ulcéreuse, angines, gingivites, on fera soit des attouchements ou badigeonnages avec une solution de 0,5 %, ou en gargarisme avec une solution à 1 p. 1000.

En urologie. — Dans les cystites, pyelites, pyelo-néphrites, gravidique, colibacillose, urinaire.

Localement, on fera des lavages avec des solutions de 1 : 3.000 jusqu'à 1 : 1.000 et 2,5 : 1.999, et en intra-veineuses 5 à 10 cc. à 2 %.

Les taches laissées par la tryptaflavine s'enlèvent à l'eau chaude et savon. Si elles sont sèches déjà, on les enlèvera à l'aide d'une solution d'hypochlorite d'Na (eau de Javel) ou avec de l'eau oxygénée. Les taches produites sur le visage par le traitement de sycosis s'enlèvent avec de la benzine ou de l'essence, et lavage consécutif à l'eau savonneuse chaude.

CHAPITRE V

Dans ce dernier chapitre, nous voulons apporter quelques observations des malades qui ont été suivis dans le service dès le début de leur infection jusqu'à leur complète guérison. D'abord, nous citerons des observations dans lesquelles, on a vu les malades guérir complètement et uniquement par la trypaflavine. Ensuite nous citerons d'autres observations où les malades ayant subi un traitement à la trypaflavine, dans un deuxième temps, traité par trypaflavine d'autres moyens.

Exemples : 1) les ulcères variqueux des jambes sont ensuite traités par l'application d'une botte à la colle d'Unna.

2) les eczémas sont traités par le goudron ou la pâte à l'ichtyol.

*Première observation où à la suite de bains de pieds,
le malade est sorti complètement guéri.*

M. Lombard Albert, chauffeur de profession, âgé de 42 ans, entre dans le service le 11 mars 1937, pour une dermite au niveau des deux pieds.

Le début remonte à trois semaines environ. A ce moment,, entre les doigts de pied apparaissent des petits boutons très purigineux. Bientôt, ils confluent pour former des petites plaques rouges qui s'étendent de plus en plus.

Au bout de huit jours, les lésions s'aggravent, le malade va consulter un médecin qui lui ordonne de l'acide picrique et de l'alcool iodé.

Le 11 mars 1937, le malade entre dans le service.

Examen : 12-V-1937.

Les deux pieds présentent à peu près le même aspect. Plaques rouges qui recouvrent la face dorsale du pied, le talon presque en entier, la face plantaire des doigts.

Plaques fendues, œdemateuses, épaisses, recouvertes par des croûtes jaunâtres, avec des points suintants.

Les bords de chaque plaque sont déchiquetés, la plaque est mal limitée.

Les téguments environnants sont œdematiés.

Etat général. — L'état général est peu atteint, la température est de 38°, le reste d'examen négatif. Traitements : bains à la tryptaflavine

Le 13 mai, le malade a été réexaminé. Etat général excellent, la température est devenue normale.

Etat local, grosse amélioration : les plaques se nettoient, les croûtes sont presque entièrement desquammée. La plaque est propre, rosée avec quelques crevasses.

14 mai. — L'amélioration locale est manifeste depuis la veille.

On continue le traitement par les bains de tryptaflavine

15 mai. — Très bon état local. A la face interne du pli ses, partie supérieure s'étendant à la partie interne du pli de l'aîne, on remarque de très petite papules ponctiformes,

rouges, formant une plaque, à contour irrégulier très prurigineuse.

17 mai. — Disparition totale des plaques fémorales, badigeonnage du pied au goudron.

Deuxième observation.

Gérard Augustine, âgée de 47 ans, entre dans le service pour une dermite des jambes, occupant le trois-quart inférieur des deux jambes. Il y a trois ans, la malade a été opérée d'un kyste à l'ovaire.

A la suite de cette intervention, elle a présenté un erythème du tiers inférieur des deux jambes.

Puis, vers le mois de juillet 1935, cet erythème s'est étendu en hauteur jusqu'à l'extrémité de la jambe et s'est accentué jusqu'au mois de décembre 1936.

Dans l'intervalle, la malade a présenté à la jambe gauche, une ulcération malleolaire, allongée transversalement sur la face antérieure du pied au niveau du pli de flexion.

La malade a présenté d'autres ulcérations, une sur la face externe de la jambe droite, au niveau du tiers inférieur une autre à l'union du tiers inférieur et du tiers moyen de la face postérieure.

Le 17 décembre 1936, la malade a fait une rupture de varice à la face interne du mollet gauche, l'hémorragie a été assez abondante pour nécessiter son hospitalisation à la Pitié. A la suite de cet accident, la malade vient se faire traiter dans le service par M. le D^r BÉRUT, qui lui fait sur ses deux jambes, une botte à la colle d'Unna.

La malade a gardé ses bottes jusqu'au mois d'avril 1937. Actuellement la malade présente sur toute l'étendue des deux jambes, un érythème rouge violacé, d'aspect purpurique.

Ces lésions apparaissent constituées de larges plaques irrégulières plus ou moins confluentes d'un rouge assez foncé, violacé, ne s'effaçant pas à la pression

Sur le tiers inférieur de la jambe, les téguments ont une coloration plus foncée, brune grisâtre, surtout au-dessus des malléoles, on note un véritable collier de larges squames grisâtres.

Dans la même région, on trouve des larges phlyctènes brunâtres et des cicatrices d'ulcérations anciennes couvertes de squames épaisses.

Les lésions purpureïques sont plus marquées à la jambe gauche, par contre l'aspect de kératose est surtout net à la jambe droite.

Dans les antécédents : une roséole en 1920, traitée irrégulièrement depuis. La malade dit ne pas pouvoir préciser le nombre de ses fausses couches, en raison des hémorragies fréquentes.

Foie : augmenté de volume.

Cœur, poumons : normaux.

Réflexes pupillaires : normaux.

Réflexes tendineux : faibles.

On avait soumis cette malade au traitement à la trypanflavine Le 2 mai, aux dires même de la malade, il y a une nette amélioration.

La teinte cyanique des membres s'atténue.

Le 6 mai : l'amélioration continue.

Troisième observation.

Mme Paumier, couturière, entre dans le service pour un eczéma des mains qui a débuté, il y a deux mois environ, et qui, depuis quelques jours, était infecté.

A l'examen, on constate au niveau des paumes des mains, une plaque occupant toute l'étendue de la main. Au niveau de cette plaque, l'épiderme est desquamé et on remarque tout autour des éléments de pyodermite. L'épiderme surélevé en petites phlyctènes, douloureuses, contenant une gouttelette de pus.

Sur toute la superficie de la plaque, la peau est rouge, rugueuse au toucher, présentant par endroits, les petites vésicules de type eczémateux.

Les bords de cette plaque sont formés par l'épiderme décollé qui a desquamé. Sur de nombreux doigts, des panaris phlyctéonides qui s'ouvrent spontanément.

Aucun autre symptôme sur le reste du corps.

C'est la première fois que la malade fait de l'eczéma.

La malade digère très bien, elle n'est pas constipée. L'examen général ne révèle aucun symptôme anormal. Un enfant mort à l'âge de 3 ans. Pas de fausse couche.

Le 16 avril. — La malade a été mise au goudron. Elle se plaint que le goudron lui occasionne des douleurs intolérables.

Le 19 avril. — Le goudron a été supprimé et on fait faire à la malade des bains à la trypaflavine. Elle dit ne plus avoir de douleurs.

Localement les lésions sont très améliorées. La desquamation est presque complète. Les panaris phlycténoïdes des doigts sont tous vidés.

Il n'en est pas apparu de nouveaux le 20 avril.

Sortie le 6 mai complètement guérie. Elle aurait pu partir beaucoup plus tôt.

Nous venons de rapporter trois observations des malades qui ont été traités et guéris par les bains de trypaflavine.

Les résultats de ce traitement obtenus chez ces malades ont été tellement rapides et si frappant, que cela mérite bien de retenir l'attention des médecins.

Se basant sur ces faits observés, notre maître M. le Professeur Paul CHEVALLIER l'avait fait couramment appliquer dans son service, non seulement dans les principales infections dermo-épidermiques que nous avons citées dans le chapitre IV, mais dans de nombreuses autres infections superficielles, et toujours avec les mêmes résultats.

Cependant dans la deuxième partie de ce chapitre, nous nous permettons de rapporter quelques exemples où la trypaflavine restant toujours à la base de traitement des infections superficielles, ne constitue que le premier temps de traitement, le deuxième temps consistant en l'application du goudron, de l'ichtyol ou d'un traitement très efficace dans les ulcères variqueux, une botte à la colle d'Unna.

Première observation.

M. Paul Nardeu, âgé de 47 ans, entre dans le service le 14 avril 1937, pour des ulcères variqueux.

Le malade raconte qu'à l'âge de 17 ans, à la suite d'une égratignure, une petite plaie est apparue au niveau de la malléole interne gauche. Cette plaie s'est progressivement agrandie jusqu'à atteindre l'étendue d'une paume de main.

Traité, l'ulcère variqueux se ferme.

Depuis cette époque, l'ulcère réapparaît à des dates variables et assez rapprochées de quatre mois à sept ans.

Il y a six ans, un second ulcère est apparu au niveau de

la malléole interne droite, à la suite d'un accident de travail.

Il évolue comme l'ulcère de la jambe gauche.

Ce malade a été traité dans le service par les bains de pendant une période de 25 jours, à la suite de trypaflavine, quoi son état s'est amélioré notablement et c'est pour hâter son rétablissement complet qu'on a eu recours à un autre traitement qui convient plus particulièrement aux ulcères de la jambe, à savoir : une botte à la colle d'Unna.

Actuellement ce malade est sur le point d'être guéri.

Voilà donc un premier exemple d'un malade auquel un traitement conjugué avait rendu les plus grands services.

Nous pourrions rapporter de nombreuses autres observations avec des cas de guérison par un traitement associé, mais nous nous contenterons pour plusieurs raisons, d'en rester là.

Résumé. — Dans cette thèse qui nous a été inspirée par M. le Professeur Paul CHEVALLIER, nous avons voulu souligner l'importance de cette matière colorante qu'on nomme la trypaflavine et par des preuves sous forme d'observations des malades, à démontrer l'opportunité qu'il sera de lui assigner la place qu'elle doit occuper sur le tableau des antiseptiques externes.

Nous avons remarqué déjà dans le premier chapitre, que ce produit ayant fait preuve d'une efficacité toute particulière contre le trypanosome et le gonocoque, s'est montré non moins actif vis-à-vis du staphylocoque.

C'est le mérite de notre maître M. le Professeur Paul CHEVALLIER, d'avoir eu l'idée de se servir de ces caractères bactéricides contre un microbe qui se retrouve si souvent

au niveau des infections superficielles, de l'organisme.

Déjà pendant la guerre ce produit s'est avéré d'une valeur indéniable en tant qu'antiseptique externe.

Employé pour les lavages des plaies infectées, il a fait éviter beaucoup de complications.

Le Professeur UNNA a obtenu, lui aussi, des bons résultats, en étendant la Trypaflavine avec un pinceau sur les ulcères et les bubons incisés d'un chancre mou compliqué d'adenite inguinale.

Mais la pratique du bain à la trypaflavine telle que depuis sept ans et actuellement, est appliqué dans le service, a été conçue par M. le Professeur Paul CHEVALLIER.

Cette méthode qui nous paraît d'un intérêt pratique considérable, nous semble si simple qu'elle mérite de retenir notre attention.

Grâce à notre maître, M. le Professeur Paul CHEVALLIER qui a bien voulu nous admettre dans son service de l'Hôpital Cochin, nous avons pu nous-même, nous rendre compte des résultats obtenus.

D'autre part, les observations, que nous avons trouvés à notre disposition, n'ont fait que confirmer nos impressions, en voyant des malades actuellement en traitement dont l'amélioration constante progresse de jour en jour.

On pourrait peut être objecter à cette méthode qu'elle n'est pratiquement applicable qu'aux lésions à localisation spéciale qui peuvent être aisément trempées dans des petits récipients, et que par contre les lésions, à larges surfaces et localisées au tronc ou à l'abdomen, par exemple, échappent à nos soins; mais alors l'on peut obvier à cette objection que :

a) les localisations aux extrémités sont de beaucoup les plus fréquentes;

b) que si on a affaire à un cas de localisation sur le tronc ou abdomen, on peut faire de socompresses imbibées de notre solution et qui nous rendent les mêmes services;

c) que l'on peut faire plonger tout le corps du malade dans une baignoire, chose encore à l'étude, en raison des difficultés techniques que cela comporte.

Cette méthode qui a fait preuve d'une efficacité très prononcée, d'une rapidité étonnante, (nous avons vu des cas de guérison en quelques jours), et d'une très grande simplicité, nous paraît mériter les larges applications.

En effet, elle est possible non seulement dans les hôpitaux, mais encore dans la clientèle privée, et même on peut la prescrire aux malades chez eux.

Nous serions très heureux et nous considérerions que notre modeste effort n'était pas vain, si en exposant ce problème, nous pouvions rendre service à nos malades.

CONCLUSION

- 1) Le chlochrydrate de diamino-méthylacridine est un admirable antiseptique externe.
- 2) La solution doit être très faible à 1 pour 3.000.000.
- 3) Elle doit être employée en bains prolongés d'une demie-heure à une heure.
- 4) Les résultats de ce traitement sont rapides et remarquables.
- 5) Les indications des bains sont surtout les lésions superficielles infectieuses des membres.
- 6) Plusieurs milliers de malades ont été guéris depuis sept ans dans le service de notre maître, M. le Professeur Paul CHEVALLIER, sans jamais présenter le moindre incident et avec le plus grand succès.

Vu : Le Doyen,
G. ROUSSY.

Vu : Le Président de la Thèse,
GOUGEROT.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- DARIER (J.). — Précis de Dermatologie. Edition 1928. Masson.
- BILLOT, CHEVALLIER (P.), GATÉ J.), etc. — Traité de Dermatologie Clinique et Thérapeutique, tome I, 1935.
- DRUDIN. — Etude sur le traitement de la blennorrhagie par injections intra-veineuses de gonacrine. *Thèse Paris*, 1927, en-8°.
- UNNA. — Thérapeutique générale des Maladies de la peau. Traduction d'après la quatrième édition allemande avec un appendice, par A. Doyon et Spillmann. Paris, alcan, 1908, in-8°, pp. 11-36.
- R. WEITZ. — Formulaire des Médicaments nouveaux pour 1930. Paris, Baillière, 1930, in-8°, VIII.
- LEMIERRE. — La Trypaflavine dans les infections graves. Paris, Masson, 1935.
- NEUCHAEFER. — Trypaflavine ein sehr wirksames ungiftiges anti-septiesim. *Med. Klin.*, Berlin, 1918. XIV.
- GOUGEROT. — La Dermatologie en clientèle, cinquième édition. Paris, Maloine, 1932. 12 XI.

